

Blutleukozytenzahl und
Leberinfiltration bei
Paramyeloblastenleukämie

von

WOLFRAM BRAUN

Frankfurt/Main 1962

Aus dem Senckenberg'schen Pathologischen Institut
der Universität Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. Rotter

Blutleukozytenzahl und Leberin -
filtration bei Paramyeloblasten -
leukämie .



I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität.

vorgelegt von
Wolfram Braun
aus Nürnberg

Frankfurt / Main 1962



Dekan: Prof. Dr. K. Herzberg

Referent: Prof. Dr. K. Lennert
Heidelberg

Korreferent: Prof. Dr. Rotter

Mündliche Prüfung: 16. 8. 1962

Blutleukozytenzahl und Leberin-
filtration bei Paramyeloblasten-
leukämie.

Ein Beitrag zu der Frage der Herkunft der leukämischen Blutzellen.

Schon seit der Jahrhundertwende ist bekannt, daß bei der akuten Leukämie die extramedullären, zur Blutbildung befähigten Organe wechselnd starke Infiltration pathologischer Zellen aufweisen.

VESZPREMI (1906) fand das interlobuläre Bindegewebe der Leber mit "großen uninucleären Rundzellen dicht beladen". Die zwischen den Zellsäulen der Leber befindlichen Kapillargefäße enthielten Rundzellen in schwankender Zahl.

HENNING (1936) schrieb, daß die Trennung der Infiltration bei der akuten Leukämie nicht so scharf sei wie bei der chronischen myeloischen und der lymphatischen Leukämie. Er hielt die akute Leukämie allerdings für eine leukämoide Reaktion und als solche für heilbar.

APITZ (1940) kam aufgrund seiner Tierversuche zu dem Ergebnis, daß die extramedullären Infiltrate auf kolonisatorischem Wege entstehen.

MOESCHLIN und ROHR (1939) machten die Paramyeloblasteninfiltration in Milz und Leber für das Zustandekommen des peripheren Blutbildes allein verantwortlich, da eine Ausschwemmung von unreifen Zellen aus dem Knochenmark nicht möglich sei. Sie untersuchten 40 Fälle von akuter Leukämie. Beim Vergleich des Leber- und Milzgewichtes mit der Zahl der unreifen Zellen im peripheren Blut stellten sie eine gewisse Relation fest. Sie verzichteten allerdings darauf, die Lebergröße mit den jeweiligen Infiltrationsgraden zu vergleichen.

KRUMMEL und STODTMEISTER (1936) erklärten, daß bei der Paramyeloblastenleukämie in der Regel die Knochenmark-Blut-Schranke durchbrochen ist.

AMANO (1940) verglich Leber- und Milzgewicht und stellte fest, daß sich die Leber beim Erwachsenen viel weniger vergrößert als die Milz. Bei Kindern dagegen nimmt das Gewicht der Leber bis zu 1200 g ähnlich schnell wie das der Milz zu, dann ebenfalls langsamer. Er fand, daß das Milzgewicht bei der Paramyeloblastenleukämie kleiner als bei der chronischen myeloischen Leukämie ist. Die Organinfiltrationen reichen seiner Meinung nach nicht aus, um die Paramyeloblastenzahl im peripheren Blut allein zu bedingen. Die Knochenmark-Blutschranke hielt er aufgrund seiner histologischen Untersuchungen bei der akuten Leukämie für durchbrochen. Seinen Ergebnissen lagen 70 Fälle akuter Leukämie zugrunde.

WIENBECK (1942) sah anhand eines Falles von verschließender Milzvenenthrombose die autochtone Entstehung der Blutzellen in den extramedullären Organen für erwiesen an. Diese reiche jedoch nicht aus, um die massiven Infiltrationsgrade zu erklären. Die Infiltration soll nach den Ergebnissen seiner Tierversuche vor allem durch Einschwemmung zustande kommen.

LÜBBERS (1942) trennte nicht leukämische und aleukämische Fälle, sondern Phasen. Er beschrieb 10 Fälle. Nach seiner Meinung ist auf die Frage nach der Art der Steuerung bei der Ausschwemmung der Leukämiezelle und damit nach der Ursache der auffallenden Schwankungen der Zellzahl im peripheren Blut noch keine Antwort möglich. Jedenfalls würde die Erklärung Rohrs seinen beschriebenen Fällen allein nicht gerecht.

LENNERT (1950) konnte zeigen, daß der Paramyeloblastengehalt in den Sinusoiden und die periportale Infiltration der Leber wichtige Kriterien zur Beurteilung des hämatologischen Gesamtbildes im Augenblick des Todes sind.

WERNER (1954) mißt der extramedullären Infiltration eine so grose Bedeutung bei, daß er sie als Merkmal für die Trennung zwischen Myelose und myeloischer Reaktion betrachtet.

FRESEN (1954) studierte anhand von 100 Myelosefällen die extramedulläre Ausbreitung. Er wählte die Milz als Bezugsorgan und verglich Krankheitsdauer, Milzgröße und peripheres Blutbild. Er stellte fest, daß "Dauer und Milzgröße keine konkrete Funktion für die Bestimmung eines leukämischen Erscheinungsbildes" darstellen. Die Dauer der Leukose bestimme in etwa die Milzgröße, diese aber nicht das Blutbild.

So stehen sich mehrere Theorien gegenüber und es scheint ratsam, nach neuen Wegen zu suchen, die differenten Meinungen in ihrem Wahrheitsgehalt zu erforschen. Dazu bieten sich quantitative histologische Methoden an, die exakte Zahlenwerte der leukotisch infiltrierten Organe mit den Zahlen der leukämischen Zellen im peripheren Blut vergleichen lassen. Solche Untersuchungen scheinen der einfachen Gegenüberstellung von Organgewicht und Blutzellzahl überlegen zu sein.

Wir haben die Leber als Bezugsorgan gewählt, weil die Paramyelo-blasteninfiltration im Gewebsschnitt dieses Organs leichter als in der Milz zu übersehen ist.

M a t e r i a l u n d M e t h o d i k

Unseren Untersuchungen liegen 43 Sektionsfälle von Paramyeloblastenleukämie zugrunde. Sie waren in der I. Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. F. HOFF), der II. Medizinischen Klinik (damaliger Direktor: Prof. Dr. M. GÄNSSLEN), der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. R. GEISSENDÖRFER) und der Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. B. DE RUDDER) ⁺⁺ der Universität Frankfurt am Main behandelt worden. Die Sektion war im Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt am Main (damaliger Direktor: Prof. Dr. A. LAUCHE +) ausgeführt worden. Von diesen Fällen standen uns die nach MAXIMOW fixierten und mit Azur Eosin gefärbten histologischen Präparate zur Verfügung.

Zunächst wurden die ante finem zuletzt gemessenen Prozentzahlen der Paramyeloblasten bestimmt und daraus die Absolutzahlen errechnet. Diese wurden den dazugehörigen Lebergewichten beigeordnet. Das Ergebnis wurde graphisch dargestellt und zwar wurde jeweils der dekadische Logarithmus der Absolutzahlen bestimmt und eingezeichnet, um auch die besonders hohen Werte noch in die Abbildung zu bringen.

Sodann wurden unter dem Mikroskop bei 500facher Vergrößerung die Paramyeloblasten jeweils der fünf größten und der fünf kleinsten Periportalfelder eines jeden Schnittes ausgezählt. Aus den gefundenen Werten wurde die durchschnittliche Zellzahl der zehn Periportalfelder errechnet. Sie gibt uns ein recht zuverlässiges quantitatives Maß für den Grad der leukämischen Infiltration der Periportalfelder an die Hand.

Anschließend wurden noch die Paramyeloblasten in den Sinusoiden von zehn Blickfeldern eines jeden Präparates ausgezählt, und

⁺⁺ Für die Überlassung der Krankengeschichten danke ich den oben genannten Professoren ergebenst!

auch hiervon wurde der Mittelwert bestimmt.

Die periportale Infiltration und der Paramyeloblastengehalt der Sinusoide wurden sodann mit dem Lebergewicht und dem peripheren Blutbild verglichen und die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Bei vier Präparaten ist die Infiltration derartig stark, daß eine auch nur annähernd genaue Auszählung nicht mehr möglich war. Das Zeichen > weist darauf hin, daß diese Werte höher liegen als der höchste gemessene Wert dieser Reihe. In der graphischen Darstellung liegen diese Zahlen jeweils in der Linie der höchsten gemessenen Werte.

Bei zwei Präparaten waren zwar die Periportalfelder genügend gefärbt, die Zellen in den Sinusoiden dagegen wegen fortgeschrittener Autolyse so schlecht erkennbar, daß wir sie nicht mehr verwenden konnten.

Leider sind in 15 Krankenblättern nur die terminalen Gesamtzahlen der Leukozyten, jedoch kein Differentialblutbild angegeben. Da ein hoher Prozentsatz davon sicher pathologische Zellen sind, verwenden wir diese - besonders gekennzeichnet ++ - mit und hoffen, daß dadurch kein falscher Gesamteindruck entsteht.

⁺⁺ Sie sind in den Kurven als Kreise, die Absolutzahlen als Punkte angegeben!

E r g e b n i s s e

1. Verhältnis zwischen peripherer Paramyeloblastenzahl und Lebergewicht.

Lebergew.in g	Param.im mm ³ Blut	Lebergew.in g	Param.im mm ³ Blut
795 (K)	3.680	2.025	24.360
1.290	125.000 x	2.070	7.238
1.360	28.500	2.080	51.352
1.435	82.000 x	2.080	28.620
1.450	1.425 x	2.250	38.000 x
1.460	30.800 x	2.250	170.360
1.500	3.600 x	2.260	6.400 x
1.520	5.952	2.260	103.350
1.525	34.650	2.320	6.000
1.530	39.201	2.410	18.400 x
1.560	71.400	2.500	128.700 x
1.565	81.000 x	2.570	140.096
1.670	63.000 x	2.580	960
1.710	226.400 x	2.920	30.400
1.860 (K)	437.410	3.060	296.125 x
1.870	79.201	3.150	6.630
1.930	2.550	3.400	109.664
1.940	18.600	3.780	15.680
1.955	65.736	3.950	98.000
2.010	163.000 x		

Tabelle 1 Lebergewicht und Paramyeloblastenzahl im Blut, geordnet nach dem Lebergewicht.

Die mit x bezeichneten Zahlen sind Gesamtleukozytenzahlen.

(K) bedeutet, daß es sich um die Leber eines Kindes handelt.

Param. in mm ³ Blut	Lebergew. in g	Param. in mm ³ Blut	Lebergew. in g
960	2.580	39.201	1.530
1.425 x	1.450	51.352	2.080
2.550	1.930	63.000 x	1.670
3.600 x	1.500	65.736	1.955
3.680	795 (K)	71.400	1.560
5.952	1.520	79.201	1.870
6.000	2.320	81.000 x	1.565
6.400 x	2.260	82.000 x	1.435
6.630	3.150	98.000	3.950
7.238	2.070	103.350	2.260
15.680	3.780	109.664	3.400
18.400 x	2.410	125.000 x	1.290
18.600	1.940	128.700 x	2.500
24.360	2.025	140.096	2.570
28.500	1.360	163.000 x	2.010
28.620	2.080	170.360	2.250
30.400	2.920	226.400 x	1.710
30.800 x	1.460	296.125 x	3.060
34.650	1.525	437.410	1.860 (K)
38.000 x	2.250		

Tabelle 2 Lebergewicht und Paramyeloblastenzahl im Blut, geordnet nach der Paramyeloblastenzahl.

Um die Beziehung von Lebergewicht und Paramyeloblastenzahl zu ermitteln, haben wir die erzielten Werte zuerst nach den Lebergewichten geordnet und festgestellt, ob bei ansteigendem Lebergewicht auch höhere Paramyeloblastenzahlen vorkommen.

Wie Tabelle 1 lehrt, ist dies keineswegs der Fall. Bereits bei dem niedrigen Gewicht von 1.290 g wurden 125.000 Paramyeloblasten im Blut gefunden, während der hohe Wert 3.780 g mit der niedrigen Paramyeloblastenzahl 15.680 gepaart ist. Auch die übrigen Werte der Tabelle zeigen keine einigermaßen regelmäßige Beziehung zueinander. Dies wird ebenso offenkundig, wenn man von den Paramyeloblastenzahlen ausgeht und diese zum Lebergewicht in Beziehung setzt (Tab. 2). Es wird auch ohne weiteres sichtbar bei graphischer Darstellung der beiden Bezugsgrößen (Abb. 1).

2. Relation zwischen der periportalen Infiltration und der
Paramyeloblastenzahl des Blutes.

perip. Inf.	Param.im mm ³ Blut	perip. Inf.	Param.im mm ³ Blut
0	28.500	565	71.400
74	1.425 x	599	63.000 x
94	30.800 x	617	226.400 x
140	34.650	686	28.620
144	2.550	744	39.201
179	82.000 x	837	103.350
180	18.400 x	869	125.000
185	81.000 x	872	109.664
218	7.238	890	170.360
240	51.352	915	128.700 x
301	79.201	926	30.400
309	9.500	967	24.360
312	6.000	1.102	65.736
339	960	1.431	38.000 x
358	163.000 x	1.494	3.000 x
368	5.952	1.674 (K)	3.680
372	6.400 x	1.843	6.630
413	140.096	>2.000	15.680
442	18.600	>2.000	98.000
455	3.600 x	>2.000	296.125 x
515	126.350	>2.000 (K)	437.410

Tabelle 3 Beziehung von periportaler Infiltration und Paramyeloblasten im peripheren Blut, geordnet nach der periportalen Infiltration.

Param. im mm ³ Blut	perip. Inf.	Param. im mm ³ Blut	perip. Inf.
960	339	38.000 x	1.431
1.425 x	74	39.201	744
2.550	144	51.352	240
3.000 x	1.494	63.000=	599
3.600 x	455	65.736	1.102
3.680 (K)	1.674	71.400	565
5.952	368	79.201	301
6.000	312	81.000 x	185
6.400 x	372	82.000 x	179
6.630	1.843	98.000	>2.000
7.238	218	103.350	837
9.500	309	109.664	872
15.680	>2.000	125.000 x	869
18.400 x	180	126.350	515
18.600	442	128.700 x	915
24.360	967	140.096	413
28.500	0	163.000 x	358
28.620	686	170.360	890
30.400	926	226.400 x	617
30.800 x	94	296.125 x	>2.000
34.650	140	437.410 (K)	>2.000

Tabelle 4 Beziehung von periportaler Infiltration und Paramyeloblasten im peripheren Blut, geordnet nach den Paramyeloblasten.

Wir haben in Tabelle 3 die periportale Infiltration und die Paramyeloblasten im mm^3 Blut nebeneinandergestellt. Zunächst ordneten wir die Fälle nach der periportal Infiltration, um zu sehen, ob die periportale Infiltration ein Kriterium für die Höhe der Paramyeloblasten im Blut ist.

Dabei konnten wir keine Relation feststellen. Der relativ kleinen periportal Infiltration von 358 Zellen entsprechen bereits 163.000 Leukozyten im mm^3 Blut. Einer periportal Infiltration von 413 Zellen stehen 140.096 Paramyeloblasten im Blut gegenüber. Bei den höchsten periportal Infiltraten sehen wir dagegen noch sehr kleine Paramyeloblastenzahlen im Blut. 1.674 Zellen entsprechen beispielsweise 3.680 Zellen im Blut. Einmal zählen wir 1.843 Paramyeloblasten in den Periportalfeldern und finden dazu nur 6.630 im Blutbild. Dies wird fast noch deutlicher bei der Betrachtung der ersten 10 Fälle der Tab. 4, wo die Reihe nach den Paramyeloblastenzahlen im peripheren Blut geordnet ist, und in der graphischen Darstellung (Abb. 2).

3. Vergleich des Lebergewichtes mit der periportalen Infiltration

Lebergew.in g	perip. Inf.	Lebergew.in g	perip. Inf.
795 (K)	1.674	2.025	967
1.290	869	2.070	218
1.360	0	2.080	240
1.435	179	2.080	686
1.450	74	2.250	1.431
1.460	95	2.250	890
1.500	455	2.260	372
1.520	368	2.260	837
1.525	140	2.320	312
1.530	744	2.410	180
1.560	565	2.500	915
1.565	185	2.570	413
1.670	599	2.580	339
1.710	617	2.920	926
1.860 (K)	> 2.000	3.060	> 2.000
1.870	301	3.150	1.843
1.930	144	3.400	872
1.940	442	3.780	> 2.000
1.955	1.102	3.950	> 2.000
2.010	358		

Tabelle 5 Beziehung zwischen Lebergewicht und peripor-
taler Infiltration, geordnet nach Leberge-
wichten.

perip. Inf.	Lebergew.in g	perip. Inf.	Lebergew.in g
0	1.360	599	1.670
74	1.450	617	1.710
94	1.460	686	2.080
140	1.525	744	1.530
144	1.930	837	2.260
179	1.435	869	1.290
180	2.410	872	3.400
185	1.565	890	2.250
218	2.070	915	2.500
240	2.080	926	2.920
301	1.870	967	2.025
312	2.320	1.102	1.955
339	2.580	1.431	2.250
358	2.010	1.674 (K)	795
368	1.520	1.843	3.150
372	2.260	> 2.000	3.780
413	2.570	> 2.000	3.950
442	1.940	> 2.000	3.060
455	1.500	> 2.000 (K)	1.860
565	1.560		

Tabelle 6 Beziehung zwischen Lebergewicht und periportal-
Infiltration, geordnet nach der periportal-
Infiltration.

Die Tabellen 5 und 6 - wie auch Abbildung 3 - lassen vermuten, daß eine gewisse Abhängigkeit zwischen Lebergewicht und periportal Infiltration besteht. Sieht man von Fall 2, einer 86jährigen Frau, ab (der 1. Fall ist ein Kind), so kann man in den ersten zehn Fällen relativ kleine Infiltrationsgrade bei normalem Lebergewicht feststellen. Fall 15 (Kind) und die letzten 6 Fälle lassen erkennen, daß auch die höchsten Lebergewichte mit höchsten Infiltrationszahlen einhergehen. Die dazwischen liegenden Werte sprechen aber zum Teil auch sehr gegen eine Relation. Diese kann höchstens grob statistisch, nicht aber für den Einzelfall gefordert werden.

4. Relation zwischen der Paramyeloblastenzahl der Lebersinusoide
und der des peripheren Blutbildes.

Param.in Lebersin.	Param.im mm ³ Blut	Param.in Lebersin.	Param.im mm ³ Blut
23	1.425 x	80	24.360
25	6.630	83	18.400 x
30	960	84	63.000 x
32	30.800 x	103	30.400
33	18.600	105	71.400
34 (K)	3.680	115	79.201
35	28.500	137	140.096
36	7.238	143	15.680
39	2.550	146	163.000 x
40	81.000 x	157	5.952
44	3.600 x	168	128.700 x
49	28.620	225	39.201
52	6.000	296	226.400
56	51.352	306	170.360
60	6.400 x	316	38.000 x
63	82.000 x	343	126.350
67	125.000 x	> 500	98.000
68	3.000 x	> 500	109.664
70	9.500	> 500	296.125 x
71	65.736	> 500 (K)	437.410

Tabelle 7 Paramyeloblasten in den Lebersinusoiden und im
peripheren Blut, geordnet nach den Lebersinusoiden.

Param.im mm ³ Blut	Param.in Lebersin.	Param.im mm ³ Blut	Param.in Lebersin.
960	30	38.000 x	316
1.425 x	23	39.201	225
2.550	39	51.352	56
3.000 x	68	63.000 x	84
3.600 x	44	65.736	71
3.680 (K)	34	71.400	105
5.952	157	79.201	115
6.000	52	81.000 x	40
6.400 x	60	82.000 x	63
6.630	25	98.000	> 500
7.238	36	109.664	> 500
9.500	70	125.000 x	67
15.680	143	126.350	343
18.400 x	83	128.700 x	168
18.600	33	140.096	137
24.360	80	163.000 x	146
28.500	35	170.360	306
28.620	49	226.400 x	296
30.400	103	296.125 x	> 500
30.800 x	32	437.410 (K)	> 500

Tabelle 8 Paramyeloblasten in den Lebersinusoiden und im peripheren Blut, geordnet nach den Paramyeloblasten im Blut.

In Tabelle 7 und 8 haben wir die in den Lebersinusoiden gefundenen Paramyeloblastenzahlen denen des dazugehörigen peripheren Blutbildes gegenübergestellt.

In Tabelle 7 ordneten wir sie nach den Lebersinusoiden, um zu ermitteln, ob bei steigender Paramyeloblasteninfiltration auch die Zahl der pathologischen Zellen im Blut zunimmt.

Wenn auch in der zweiten Hälfte der Tabelle weit mehr hohe Paramyeloblastenzahlen im peripheren Blut zu sehen sind als in der ersten, so sprechen doch einzelne Fälle (z. B. 39 Zellen in den Sinusoiden bei 2.550 Zellen im mm^3 Blut, 40 Zellen in den Sinusoiden bei 81.000 Zellen im mm^3 Blut, 68 Zellen in den Sinusoiden bei nur 3.000 Zellen im mm^3 Blut) gegen eine gesetzmäßige Korrelation.

Tabelle 8 ist nach den Paramyeloblasten im peripheren Blut geordnet und zeigt noch etwas deutlicher, wie man auch in Abbildung 4 sehen kann, daß eine Korrelation zwar grob schematisch, nicht aber für den Einzelfall gefordert werden darf.

5. Relation zwischen Lebergewicht und Paramyeloblastenzahl in den Sinusoiden.

Lebergew. in g	Sinusoiden	Lebergew. in g	Sinusoiden
795 (K)	34	2.025	80
1.290	67	2.070	36
1.360	25	2.080	56
1.435	63	2.080	49
1.450	23	2.250	306
1.460	32	2.250	316
1.500	44	2.260	60
1.520	157	2.320	52
1.530	225	2.410	83
1.560	105	2.500	168
1.565	40	2.570	137
1.670	84	2.580	30
1.710	296	2.920	103
1.860 (K)	> 500	3.060	> 500
1.870	115	3.150	25
1.930	39	3.400	> 500
1.940	33	3.780	143
1.955	71	3.950	> 500
2.010	146		

Tabelle 9 Lebergewicht und Paramyeloblastengehalt in den Sinusoiden, geordnet nach dem Lebergewicht.

<u>Sinusoide</u>	<u>Lebergew. in g</u>	<u>Sinusoide</u>	<u>Lebergew. in g</u>
23	1.450	83	2.410
25	3.150	84	1.670
30	2.580	103	2.920
32	1.460	105	1.560
33	1.940	115	1.870
34 (K)	795	137	2.570
35	1.360	143	3.780
36	2.070	146	2.010
39	1.930	157	1.520
40	1.565	168	2.500
44	1.500	225	1.530
49	2.080	296	1.710
52	2.320	306	2.250
56	2.080	316	2.250
60	2.260	› 500	3.950
63	1.435	› 500	3.400
67	1.290	› 500	3.060
71	1.955	› 500 (K)	1.860
80	2.025		

Tabelle 10 Lebergewicht und Paramyeloblastenzahl in den Sinusoiden, geordnet nach den Sinusoiden.

In Tabelle 9 und 10 haben wir den Paramyeloblastengehalt der Lebersinusoiden den jeweiligen Lebergewichten gegenübergestellt, um zu sehen, ob die Paramyeloblastenzahl in den Sinusoiden deutlich das Lebergewicht beeinflußt.

Wie Tabelle 9 und 10 jedoch zeigen, ist dies nicht der Fall. 25 Zellen in den Sinusoiden entspricht zum Beispiel das sehr hohe Lebergewicht von 3.150 g, während bei einer Leber mit dem im Bereich der Norm liegenden Gewicht von 1.530 g 225 Zellen in den Sinusoiden gezählt werden. Auffallend ist jedoch in Tabelle 10, daß die 6 höchsten Infiltrationsgrade auch bei sehr hohen Lebergewichten gefunden werden.

D i s k u s s i o n

Wie aus der Einleitung hervorgeht, widersprechen sich die Arbeiten der genannten Autoren in ihren Ergebnissen, vor allem aber in der Auslegung derselben nicht selten. Mit ihnen sollen unsere Befunde verglichen und einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

MOESCHLIN und ROHR haben beim Vergleich zwischen Leber- und Milzgewicht und der peripheren Paramyeloblastenzahl eine gewisse Relation festgestellt. Sie leiten daraus die Bedeutung der extramedullären Hämatopoese für das Zustandekommen des peripheren Blutbildes ab.

Wir konnten nun aber anhand unserer Auszählungen feststellen, daß das Lebergewicht zwar gewisse grob schematisch verwertbare Relationen mit der periportalen Infiltration, nicht aber mit dem peripheren Blutbild aufweist. Unser Befund an der Leber entspricht den Ergebnissen AMANOs, LENNERTs und gleichsinnigen Untersuchungen FRESSENS an der Milz. Auch LÜBERS konnte der Erklärung MOESCHLINS und ROHRs nach seinen Ergebnissen nicht beipflichten. AMANO weist darauf hin, daß besonders bei der akuten Leukämie bei der Leber als Drüsenorgan eine Neigung zur Atrophie bestehe und schon deshalb keine starke Korrelation zwischen Lebergewicht und peripherer Paramyeloblastenzahl erwartet werden könne. Nach LENNERT spielen noch die terminalen Kreislaufverhältnisse, die unten noch eingehender besprochen werden, eine entscheidende Rolle beim Zustandekommen des Lebergewichtes. Aus diesen Gründen führt eine bloße Gegenüberstellung von Lebergewicht und peripherer Paramyeloblastenzahl zur Beantwortung der Frage nach der Bedeutung der extramedullären Hämatopoese nicht zum Ziel.

Natürlich könnte man dagegenstellen, daß nach MOESCHLIN und ROHR und auch nach FRESSEN die Leber nur eine sekundäre Stellung in der extramedullären Hämatopoese einnehme und daß die Hauptbildungsstelle die Milz sei. LENNERT konnte jedoch klar machen,

daß die Leber ein guter Gradmesser für die Korrelation von extramedullärer Hämatopoese und peripherem Blutbild ist.

Nun erhebt sich aber noch die Frage, welche Faktoren hauptsächlich für das Zustandekommen der Lebervergrößerungen verantwortlich sind. Wir haben deshalb die periportale Infiltration und den Paramyeloblastengehalt der Lebersinusoiden mit den dazugehörigen Organgewichten verglichen.

Dabei ist zu erwähnen, daß wir, wie schon VESZPREMI und HENNING, in fast allen Fällen eine Infiltration der Periportalfelder und in allen Fällen einen verschieden starken Paramyeloblastengehalt in den Sinusoiden gefunden haben. Es zeigte sich, wie wir schon vermerkten, eine allerdings nur grob schematisch und nicht für den Einzelfall verwertbare Korrelation zwischen dem Lebergewicht und der Infiltration der Glissonschen Dreiecke. Auch MOESCHLIN und ROHR meinten, daß das steigende Lebergewicht unter anderem von der steigenden periportal Infiltration abhängig sei. WIENBECK führt als zweiten Faktor die in den meisten Fällen vorhandene Stauung an. LENNERT macht ebenfalls die terminalen Kreislaufverhältnisse mitverantwortlich. Er weist aber auch auf eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Lebergewicht und der Paramyeloblastenzahl in den Lebersinusoiden hin. Diese Tatsache konnten wir, wie Abb. 5 zeigt, bestätigen. Finden wir doch bei schon sehr hohen Lebergewichten einen oft ganz unbedeutenden Paramyeloblastengehalt in den Sinusoiden. AMANO verweist schließlich noch auf die bei der akuten Leukämie vorkommende "Hypertrophie der Epitheldrüsen", die an der Vergrößerung des Lebergewichtes beteiligt sein soll.

Wir stellen fest, daß - nach unseren Befunden - die Erhöhung des Lebergewichtes am ehesten vom Grad der periportal Infiltration abhängig ist. Daß die Kreislaufverhältnisse mitbeteiligt sind, ist kaum zu leugnen. Sie sind es aber nach unseren Ergebnissen nicht hauptsächlich. Durch folgende Überlegung möchten wir noch

versuchen, die Bedeutung der periportalen Infiltration für das Lebergewicht zu bekräftigen: Bei dem Vergleich zwischen der periportalen Infiltration und der Paramyeloblastenzahl des peripheren Blutes stellten wir fest, daß zwischen ihnen keine Relation besteht. Das gleiche gilt für die Beziehung Lebergewicht und peripheres Blut. Zwischen der Paramyeloblastenzahl der Sinusoide und der des peripheren Blutes aber konnten wir eine, wenn auch nur grob schematische Relation feststellen. WIENBECK schrieb, daß die Paramyeloblasten bei Stauungsleber, die bei Myelosen häufig ist, in den Sinusoiden angehäuft seien. Nach DEMMLERS Untersuchungen kommen sie dort bei myeloischer Leukämie in einem höheren Prozentsatz vor als im peripheren Blut. Wäre jedoch die Paramyeloblastenzahl in den Sinusoiden und damit die terminalen Kreislaufverhältnisse in besonders starkem Maße an der Erhöhung des Lebergewichtes beteiligt, so müßte sich das auch deutlich in einer Relation zwischen Lebergewicht und Paramyeloblastenzahl im peripheren Blut ausweisen.

Der Vergleich zwischen dem Paramyeloblastengehalt der Lebersinusoide und der peripheren Paramyeloblastenzahl zeigte also eine etwas deutlichere, wenn auch leider für den Einzelfall nicht verwertbare Beziehung. Dieser Befund würde den Ergebnissen LENNERTs bei chronischer und WIENBECKs bei akuter Myelose entsprechen.

Woher aber stammen diese Zellen in den Sinusoiden? Einerseits kann es sich um dort entstandene Paramyeloblasten handeln. Dann spricht dieser Befund im Sinne ROHRs und MOESCHLINs für eine vornehmliche Bedeutung der extramedullären Hämatopoese für das periphere Blutbild. Zudem ist bekannt, daß ja auch bei mehreren Erkrankungen, die mit einer Insuffizienz des blutbildenden Apparates im Knochenmark einhergehen, die Blutzellen in der Leber hauptsächlich gerade in den Sinusoiden vikariierend gebildet werden (APITZ, WIENBECK, HENNING u. a.).

Andererseits besteht die Möglichkeit, daß die Zellen, ebenso wie sie von dort in die Blutbahn gelangen, auch umgekehrt aus

der Blutbahn in die Sinusoide eingeschwemmt werden können, da ja bekanntlich in der Leber keine Blutschranke vorhanden ist, wie wir sie beispielsweise im Knochenmark kennen. Dies entspricht auch der Meinung WIENBECKS, daß "die örtlichen Bildungsbefunde nicht ausreichen, um die massive Infiltration zu erklären".

Schließlich sei noch zu der Frage Stellung genommen, ob nicht doch auch das Knochenmark pathologische Zellen ausschwemmen kann. ROHR beruft sich darauf, daß die Paramyeloblasten auf einer Vorstufe der Myelopoese entartete und entdifferenzierte Zellen seien und somit keine Eigenmotilität besitzen wie die reifen Leukozyten. Lediglich bei direkten Gefäßeinbrüchen, die nach seiner Auffassung selten sind, sollen sie das periphere Blutbild bestimmen.

Das scheint aber nicht bewiesen zu sein. Denn bei KRUMMEL und STODTMEISTER lesen wir: "Bei der Myeloblastenleukämie ist in der Regel die Knochenmark -Blutschranke durchbrochen und wir finden eine weitgehende Übereinstimmung von Blut und Knochenmark".

AMANO zeigt anhand von fünf Fällen, daß die ROHRsche Theorie, die "offensichtlich ein gesundes Knochenmark voraussetzt", vor allem bei der akuten Leukämie nicht immer anwendbar ist. Seinen Befunden nach kann die häufig recht kleine Milz und Leber bei der akuten Myelose nicht die hohe Leukozytenzahl im peripheren Blut bedingen, während das Knochenmark immer dem peripheren Blut entspricht. Aus seinen histologischen Untersuchungen geht hervor, daß die Struktur der Venensinus vor allem bei der akuten Leukämie nicht mehr erhalten und daher die Knochenmark-Blutschranke durchbrochen ist.

Unseren Ergebnissen nach scheint die von MOESCHLIN und ROHR vertretene Überbetonung der Bedeutung der extramedullären Paramyeloblastenbildung für das periphere Blutbild nicht gerechtfertigt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wurde nach einer kurzen Literaturübersicht zu der Frage Stellung genommen, welche Bedeutung die extramedulläre Hämatopoese bei der Paramyeloblastenleukämie für das periphere Blutbild habe.

Zur Verfügung standen 43 Krankenblätter, die dazugehörigen Sektionsprotokolle und nach MAXIMOW fixierte und mit Azur Eosin gefärbte Leberschnitte.

Von jedem Präparat wurde der Paramyeloblastengehalt der fünf größten und der fünf kleinsten Periportalfelder ausgezählt und davon das Mittel errechnet. Anschließend wurden die Paramyeloblasten der Sinusoide von zehn Blickfeldern eines jeden Präparates ausgezählt und das Mittel bestimmt. Die Werte wurden dann jeweils mit dem Lebergewicht und dem peripheren Blutbild verglichen.

Folgende Ergebnisse kamen zustande:

1. Zwischen Lebergewicht und peripherer Paramyeloblastenzahl besteht keine Relation.
2. Die Infiltration der Glissonschen Dreiecke zeigt keine Parallele zum peripheren Blutbild.
3. Grob statistisch, nicht aber für den Einzelfall kann man sagen, daß das Lebergewicht mit wachsender periportalere Infiltration ansteigt.
4. Grob statistisch, nicht aber für den Einzelfall verwertbar, besteht eine Relation zwischen der Paramyeloblastenzahl in den Lebersinusoiden und im peripheren Blut.
5. Lebergewicht und Paramyeloblastengehalt in den Sinusoiden zeigen keine gesetzmäßige Beziehung zueinander.

Da somit eine regelmäßige Beziehung zwischen Grad der leukämischen Infiltration und Zahl der leukotischen Zellen im Blut mit quantitativen Methoden nicht zu erweisen war, halten wir die vielzitierte Ansicht von ROHR und MOESCHLIN, daß die starke Ausschwemmung leukotischer Zellen ins Blut an eine hochgradige extramedulläre Blutbildung geknüpft sei, für nicht bewiesen. Jedenfalls gilt diese Ansicht nicht für die Leber, eine der bedeutensten extramedullären Blutbildungsstätten.

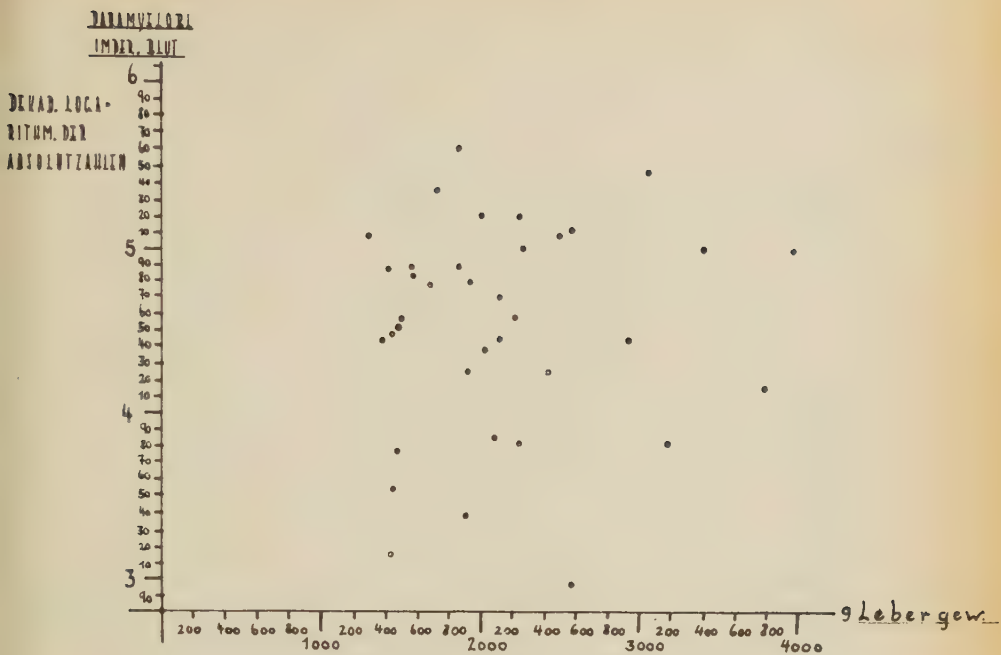


Abb. I

Relation zwischen Paramyeloblastenzahl des peripheren Blutes
und Lebergewicht.

Punkte: Paramyeloblastenzahlen

Kreise: Gesamtleukozytenzahlen

PARAMYELOBL.
IMPER. BLUT

DIKAD. LOGARITH
MUS DER
ABSOLUTZAHLEN

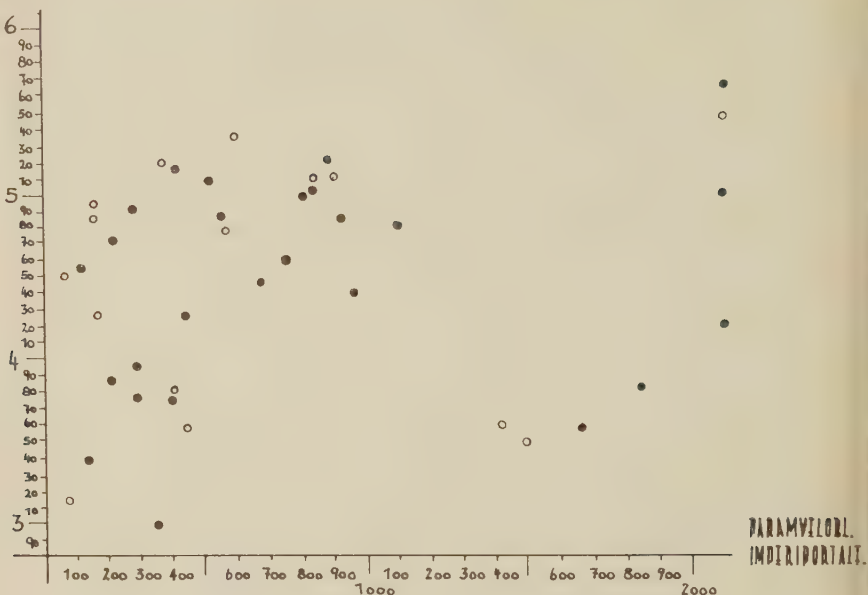


Abb. II

Relation zwischen Paramyeloblastenzahl des peripheren Blutes
und Paramyeloblastenzahl in den Periportalfeldern.

L i t e r a t u r

1. AMANO S. Statistisch pathologisch- anatomische
sowie hämatologische Untersuchungen über
das Wesen der Leukämie.
Jap. Jour. med. Sci., Part 5,
Pathology 5, S. 331 - 420 (1940)
2. APITZ K. Allgemeine Pathologie der menschlichen
Leukämien.
Erg. allg. Path. u. Path. Anat. 35,
S. 1 - 104 (1940)
3. FRESEN O. Über extramedulläre Ausbreitung und
Erscheinungsformen der Myelosen.
Ärztll. Forschung, IX. Jahrg. Heft 10,
S. I / 451 - 459 (1955)
4. HENNING N. Beobachtungen zur Pathogenese der akuten
Myeloblastenleukämien.
Dtsch. Arch. klin. Med. 178,
S. 538 549 (1936)
5. KRUMMEL E. und Über die klinische Beurteilung von
STODTMEISTER R. Knochenmarks- und Blutbild.
II. Mitteilung: Myeloblastenleukämie
und myeloische Reaktion.
Dtsch. Arch. klin. Med. 179,
S. 268 - 277 (1936)
6. LENNERT K. Über die Endstadien der myeloischen
Leukämie und ihre Diagnose aus dem Leber-
schnittbild.
Virchows Arch. 318, S. 619 - 630 (1950)

7. LÜBBERS P. Über akute Leukämien.
Dtsch. Arch. klin. Med. 188,
S. 420 - 446 (1942)
8. MOESCHLIN S. und ROHR K. Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma.
Erg. Inn. Med. 57,
S. 723 - 821 (1939)
9. ROHR K. Das menschliche Knochenmark.
3. Aufl., Stuttgart 1960
10. VESZPREMI D. Beiträge zur Histologie der "sog. akuten Leukämie".
Virchows Arch. 184, S. 220 - 254 (1906)
11. WERNER W. Zur Pathologie reaktiver und leukämischer Myeloblastosen.
Frankf. Z. Path. 65, S. 478 - 492 (1954)
12. WIENBECK J. Die menschliche Leukämie (Leukose) und die leukämoiden Veränderungen.
Jena 1942

PARAMYELOBL.
IN PERIORTALT.

KIND

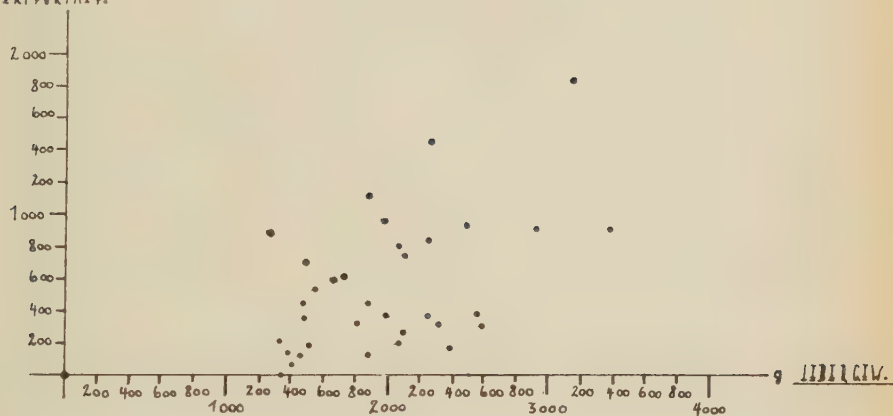


Abb. III

Relation zwischen den Paramyeloblasten in den Periportalfeldern
und dem Lebergewicht.

DIKAD.
LOGARITHM. DER
ABSOLUT ZAHLEN

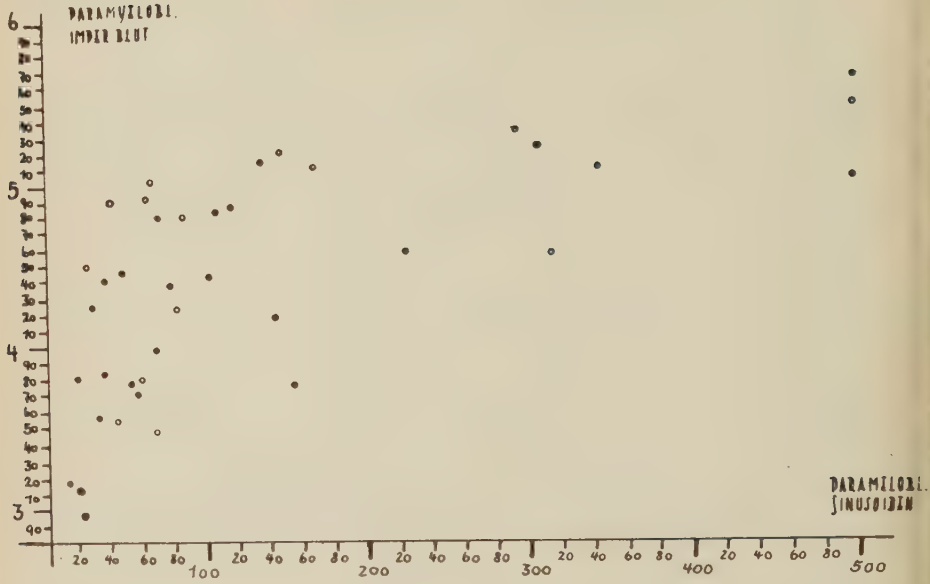


Abb. IV

Relation zwischen den Paramyeloblasten des peripheren Blutes
und den Paramyeloblasten in den Sinusoiden der Leber.

PARAMYL
IN SINUSOIDEN

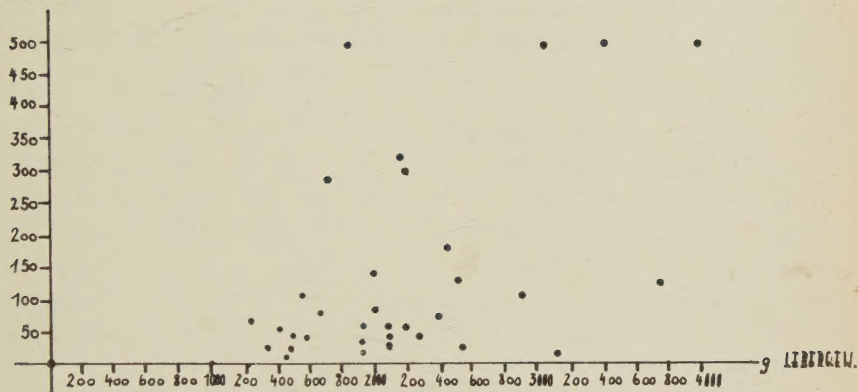


Abb. V

Relation zwischen den Paramyeloblasten in den Lebersinusoiden und dem Lebergewicht.

Lebenslauf

Am 24. Oktober 1936 wurde ich, Wolfram Braun, als drittältester Sohn des Architekten Regierungsbaumeister Eberhard Braun und seiner Ehefrau Anna-Elisabeth geborenen Bomhard zu Nürnberg geboren.

Von 1942 - 1946 besuchte ich die Volksschulen Erlangen und Neuendettelsau. 1946 bezog ich das Humanistische Gymnasium Kempten im Allgäu. Vom Herbst 1948 bis zum Sommer 1954 besuchte ich das Hum. Gymnasium in Windsbach (Mfr.). Dort bestand ich im Juni 1954 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1954/55 schrieb ich mich für das Studienfach Medizin an der Universität Erlangen ein. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Oktober 1957 studierte ich je ein Semester an den Universitäten Würzburg, Kiel und Erlangen, anschließend noch 3 Semester an der Universität Frankfurt/M. Dort bestand ich im März 1961 das medizinische Staatsexamen. Von April bis Oktober 1961 war ich als Medizinalpraktikant am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg tätig.

Im August 1961 heiratete ich Fräulein Anne-Dorothea von Schaubert.

Seit 1. November 1961 bin ich nun an der Inneren Abteilung des Krankenhauses Neuendettelsau (Mfr.).

